

论著·乳腺

基于DCE-MR图像构建卷积神经网络模型预测乳腺癌表达Ki-67状态

谢汉民 程佳玲 唐大为
张若仙 李鸿恩 李成威
张 丽*

广东省妇幼保健院 (广东广州 511400)

【摘要】目的 分析探讨基于动态增强磁共振成像(DCE-MR)构建卷积神经网络(CNN)模型预测乳腺癌表达Ki-67状态的临床价值。**方法** 回顾性分析2020年1月至2023年7月经过病理证实的200例乳腺癌患者的临床资料,根据免疫组化结果,将Ki-67表达状态分为高表达组(133例)和低表达组(67例),于DCE-MR第三期增强图像中手动勾画ROI并提取其影像学特征,使用组间相关系数(ICC)、统计分析、Pearson相关系数筛选、最小绝对收缩和选择算子(least absolute shrinkage and selection operator, LASSO)对特征进行筛选降维,分别构建随机森林(random forests)、逻辑回归(LR)、极度随机树(ExtraTrees)、极度梯度提升(XGBoost)、梯度提升决策树(LightGBM)等传统机器学习模型以及深度学习(CNN)模型,依据样本量8:2随机划分为训练集(160例)和验证集(40例),使用受试者工作特征(receiver operating characteristic, ROC)曲线及曲线下面积(area under the curve, AUC)评价6种模型的预测效能,利用决策曲线(decision curve analysis, DCA)评估模型的临床效能。**结果** 基于乳腺DCE-MR图像共提取1197个特征,经过ICC、统计分析、Pearson相关系数筛选以及LASSO最终筛选出7个最优影像特征,以之构建Random Forests、LR、ExtraTrees、XGBoost、LightGBM及CNN模型,各模型预测乳腺癌Ki-67表达状态的AUC分别为0.793、0.674、0.755、0.748、0.766及0.832,其中CNN模型的AUC最高为0.832。**结论** 基于DCE-MR图像构建的CNN模型对术前乳腺癌Ki-67表达具有较高的预测效能。

【关键词】 乳腺癌; Ki-67;

卷积神经网络; 动态增强磁共振成像

【中图分类号】 R737.9

【文献标识码】 A

DOI:10.3969/j.issn.1672-5131.2025.06.029

Constructing A Convolutional Neural Network (CNN) Model Based on Dynamic Contrast-enhanced Magnetic Resonance Imaging (DCE-MR) Images to Predict the Ki-67 Expression Status in Breast Cancer

XIE Han-min, CHENG Jia-ling, TANG Da-wei, ZHANG Ruo-xian, LI Hong-en, LI Cheng-wei, ZHANG Li*

Guangdong Women and Children Hospital, Guangzhou 511400, Guangdong Province, China

ABSTRACT

Objective To analyze the clinical value of a convolutional neural network (CNN) model constructed based on dynamic contrast-enhanced magnetic resonance imaging (DCE-MR) images in predicting the Ki-67 expression status of breast cancer. **Methods** A retrospective analysis was conducted on clinical data of 200 confirmed breast cancer patients from January 2020 to July 2023. Based on immunohistochemistry results, the Ki-67 expression status was categorized into a high-expression group (133 cases) and a low-expression group (67 cases). Manual delineation of ROI and extraction of imaging omics features in the third phase of DCE-MR enhanced images, and interclass correlation coefficient (ICC), Statistical Analysis, Pearson correlation coefficient selection, and least absolute shrinkage and selection operator (LASSO) were employed for dimension reduction. Traditional machine learning models such as random forests, logistic regression (LR), extreme random trees (ExtraTrees), extreme gradient boosting (XGBoost), gradient boosting decision trees (LightGBM) and deep learning (CNN) models were constructed. The dataset was randomly divided into a training set (160 cases) and a test set (40 cases) in an 8:2 ratio. The predictive performance of the six models was evaluated using receiver operating characteristic (ROC) curves and the area under the curve (AUC), Using Decision Curve Analysis (DCA) to assess the clinical efficacy of a model. **Results** A total of 1197 features were extracted from breast DCE-MR images. After ICC, statistical analysis, Pearson correlation coefficient feature selection and LASSO, 7 optimal image features were finally selected to construct Random Forests, LR, ExtraTrees, XGBoost, LightGBM and CNN models. The AUC of each model for predicting Ki-67 status of breast cancer was 0.793, 0.674, 0.755, 0.748, 0.766 and 0.832, respectively. The CNN model had the highest AUC of 0.832. **Conclusion** The CNN model constructed based on DCE-MR images demonstrates high predictive efficiency for preoperative Ki-67 expression in breast cancer.

Keywords: Breast Cancer; Ki-67; CNN; DCE-MR

乳腺癌是由乳腺上皮组织发生癌变所产生的肿瘤,发病率已在全球范围内居女性恶性肿瘤首位^[1]。对于乳腺癌患者来说, Ki-67的表达水平与肿瘤的分级、预后和治疗方法等密切相关^[2]。Ki-67高表达的乳腺癌通常分级较高,预后较差,并且更可能出现复发或转移。因此,术前精确预测Ki-67的表达状态对乳腺癌患者预后评估和治疗决策具有重要的临床意义。然而,当前临床主要依赖免疫组织化学技术检测乳腺癌组织中的Ki-67表达水平,该方法不仅属于侵入性检查且具有滞后性^[3]。如何及时准确且无创评估Ki-67的表达状态,是一个亟待解决的问题。磁共振成像具有软组织高分辨率、多序列成像、无辐射和提供功能性信息等优势。在乳腺癌诊断过程中应用越来越广泛^[4-6]。影像学是一种基于医学影像数据的新兴分析方法,通过计算机算法对影像数据进行特征提取、解析及整合,从中挖掘潜在的多维信息。既往影像组学研究多采用传统机器学习方法提取特征与构建模型,容易过拟合,解释能力较弱。深度学习通过构建多层次神经网络模型,实现对数据特征的自动学习与提取,能有效处理高维数据,已经广泛应用到影像医疗诊断^[7]和病理基因组学^[8]。本研究拟基于DCE-MR图像构建的深度学习卷积神经网络(convolutional neural network, CNN)模型,以期术前无创预测乳腺癌表达Ki-67状态,为临床治疗乳腺癌提供重要的参考依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料 回顾性分析广东省妇幼保健院2020年1月至2023年7月期间经病理确诊的200例乳腺癌患者的影像资料与临床数据。年龄27~77(51.28±10.10)岁。根据手术标本免疫组化结果,将Ki-67表达状态分为高表达组和低表达组,其中67例低表达组,年龄32~77(53.28±10.41)岁,133例高表达组,年龄27~77(50.27±9.83)岁。

纳入标准: 术前有完整MRI影像资料; MRI检查前未进行化疗或者放疗等治疗; 术后有完整的临床病理免疫组化资料。排除标准: MRI图像质量不符合要求; 有MRI禁忌证者; 术前有接受新辅助化疗患者。Ki-67是细胞增殖相关抗原,参照2015年St.Gallen早期乳腺癌国际专家共识指南^[9],将患者分为Ki-67高表达组(Ki-67≥ 14%)和低表达组(Ki-67<14%)。本次研究所有患者或家属均已签署知情同意书,并该研究通过医院伦理委员会审批。

【第一作者】 谢汉民,男,主管技师,主要研究方向: 乳腺的磁共振及人工智能。E-mail: 736315638@qq.com

【通讯作者】 张 丽,女,副主任医师,主要研究方向: 乳腺的磁共振诊断。E-mail: xiaoli1103@163.com

1.2 仪器扫描与检查方法 使用Philips 3.0T 磁共振扫描仪(Ingenia,荷兰),乳腺多通道专用采集相控阵线圈,俯卧位,双乳置于线圈中央。主要序列及相关参数:(1)轴位T1WI,TR 400~600ms, TE 8ms, FOV 200mm×320mm, 矩阵212×268, 层厚4mm, 层间距0.4 mm;(2)轴位T2WI STIR, TR3000~5 000ms, TE75 ms, FOV 190mm×339mm, 矩阵192×221, 层厚4mm, 层间距0.4mm;(3) 轴位DWI, TR shortest, TE shortest, FOV 400mm×340mm, 矩阵188×173, 层厚4mm, 层间距0.4mm, b=0.800s/mm²;(4)矢状位T2WI SPAIR, TR3000 ms, TE80 ms, FOV 180mm×240mm, 矩阵448×315, 层厚4mm, 层间距0mm;(5) DCE-MRI, TR shortest, TE shortest, FOV 280mm×339mm, 矩阵328×392, 层厚1.6mm, 层间距-0.8mm。共采集6期图像, 第一期为蒙片, 然后经肘静脉用高压注射器注射钆喷酸葡胺注射液, 剂量0.2mmol/kg, 速率2mL/s, 注射15s后无间隔扫描5组, 每组1分3秒。

1.3 图像分割与特征提取 患者MRI图像均从PACS影像工作站导出, 首先将所有图像行N4偏置场校正并重采样为 1mm×1mm×1mm 大小, 由1名具有5年以上乳腺诊断经验的主治医师以开源ITK-SHAP 3.8.0软件对DCE-MR第三期增强图像进行逐层手动勾画ROI, 见图1。间隔一个月后, 随机抽取30例患者的影像数据, 由另一位放射科医师重新完成ROI勾画并特征提取, 使用组内相关系数(intra-class correlation coefficient, ICC)评价特征提取的观察者一致性, 使用Python 3.7.0进行特征提取, 共提取1197个影像组学特征, 包括一阶特征 (first order features)234个、灰度共生矩阵特征 (gray level co-occurrence matrix features)286个、灰度依赖矩阵特征(gray level dependence matrix features)182个、灰度游程矩阵特征 (gray level run length matrix features)208个、灰度级大小区域矩阵特征(gray level size zone matrix features)208个、相邻灰度差矩阵特征(neighbouring gray tone difference matrix features)65个、形

状特征(shape features)14个。

1.4 影像组学特征筛选 首先对2名医师勾画特征参数进行ICC检验, 结果显示一致性较高(ICC>0.8), 然后以t检验或Mann-Whitney U检验其特征, 保留P<0.05 有统计学意义的特征; 之后行Pearson相关系数筛选, 对2个r>0.9的特征二者保留其一; 再以最小绝对收缩和选择算子(LASSO)算法进一步特征降维, 选择最优组学特征。

1.5 模型的构建

1.5.1 CNN模型 首先将数据按8:2随机分为训练集(160例)和验证集(40例), 然后将图像数据转换为数值矩阵, 通过卷积层用于提取输入数据中的特征, 在卷积层中, 使用一组可学习的滤波器, 在输入数据上执行卷积操作来提取不同的特征图, 于卷积层输出激活函数, 使用池化层降低特征图的维度对特征进行提取, 使用二分类交叉熵损失函数作为输出层的激活函数, 经过重复实验, 批次(batch_size)=32, 学习率(learning rate)=0.01, 训练次数(epochs)=50时, 模型效果最佳。

1.5.2 传统机器学习模型 提取影像组学特征, 分别构建随机森林(random forests)、逻辑回归(LR)、极度随机树(extratrees)、极度梯度提升(XGBoost)、梯度提升决策树 (lightGBM) 等传统机器学习模型。

1.6 统计学方法 使用SPSS 27.0和Python 3.7进行统计学分析, 符合正态分布的计量资料以($\bar{x} \pm s$)表示, 用独立样本t检验, 采用 χ^2 检验比较计数资料, 以ROC曲线及曲线下面积(AUC)评价各模型的预测效能, 绘制决策曲线分析(DCA)比较各模型临床效能, 采用DeLong检验对比各模型AUC差异, 以P<0.05为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般临床资料对比 训练集中Ki-67高表达组和低表达组的年龄对比有统计学意义(P=0.031), 验证集中Ki-67高表达组和低表达组的年龄对比无统计学意义(P=0.946)。

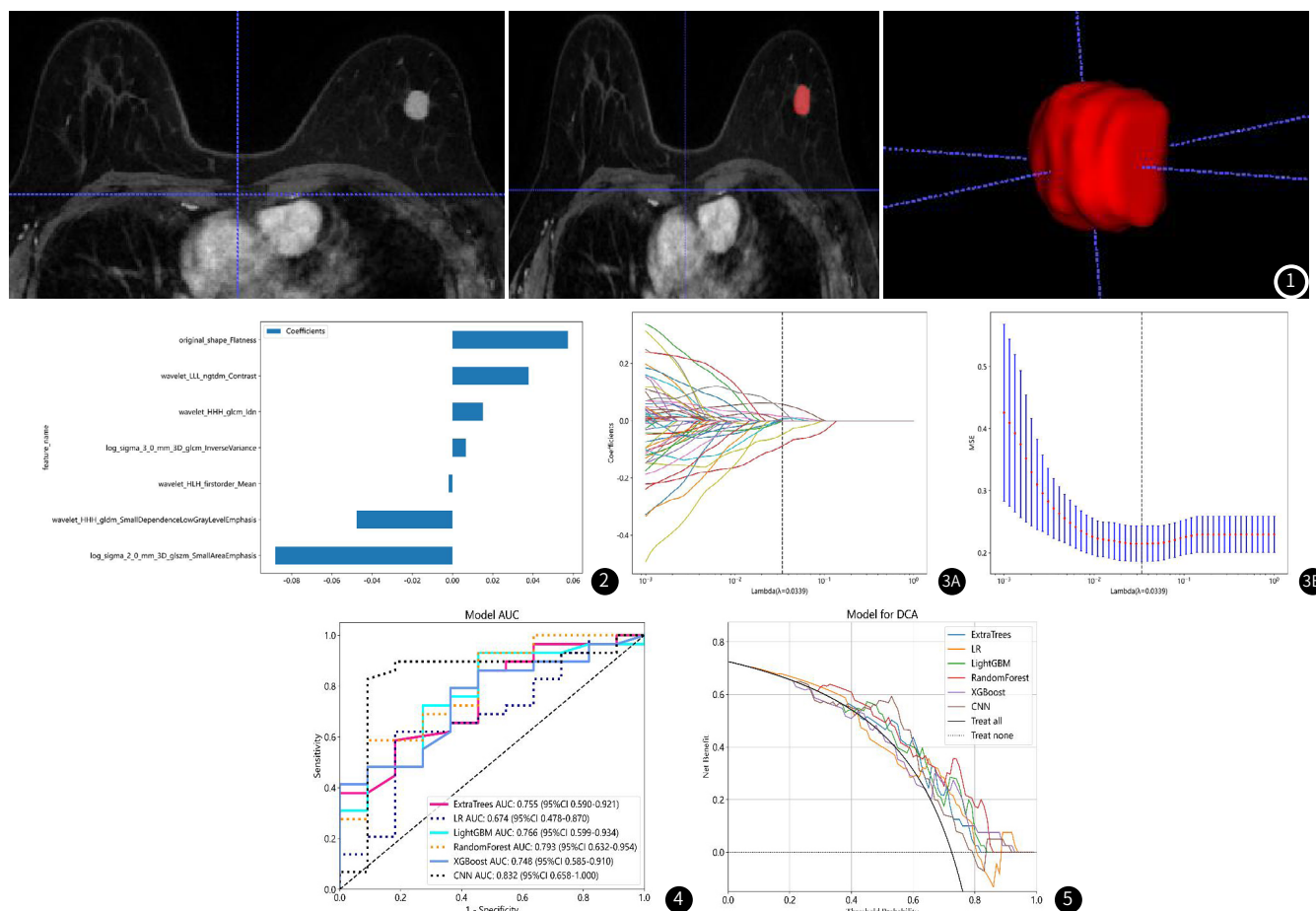


图1 于乳腺DCE-MR第三期图像中勾画ROI。图2 LASSO筛选出的最优特征权重图。图3A-图3B LASSO筛选逻辑回归特征图(3A, 3B)。图4 6种影像组学模型在验证集中的ROC曲线。图5 6种影像组学模型在验证集中的DCA曲线。

表1 6种影像组学模型在验证集中预测乳腺癌表达Ki-67状态效能

模型	AUC	95%CI	准确率	敏感度	特异度
ExtraTrees	0.755	0.590-0.921	0.750	0.828	0.545
LR	0.674	0.478-0.870	0.650	0.586	0.818
LightGBM	0.766	0.599-0.934	0.800	0.897	0.545
RandomForest	0.793	0.632-0.954	0.650	0.552	0.909
XGBoost	0.748	0.585-0.910	0.725	0.759	0.636
CNN	0.832	0.658-1.000	0.825	0.793	0.909

2.2 影像组学特征提取与筛选 从DCE-MR图像中共提取1197个影像组学特征，首先对所有特征行Z-score标准化处理，然后基于ICC和统计分析，Pearson相关系数筛选，最后经LASSO逻辑回归分析后共提取7个最优影像组学特征(图2、图3)。

2.3 模型的构建及效能对比 各模型在验证集的ROC曲线(如图4)所示，CNN模型预测乳腺癌表达Ki-67状态的AUC为0.832，在6个模型中表现最高(见表1)，DeLong 检验所示，在训练集中CNN模型的AUC与Random Forests、ExtraTrees、LightGBM 模型均无统计学意义($P>0.05$)，与LR、XGBoost模型有统计学意义(P值分别为0.006和0.009)。验证集中CNN模型的AUC与Random Forests、KNN、ExtraTrees、XGBoost、LightGBM模型均无统计学意义(p值分别为0.702、0.209、0.503、0.404、0.566)，验证集DCA分析结果(图5)显示，当阈值概率区间为0.1%~0.9%时，模型具有显著临床净获益。

3 讨 论

Ki-67免疫组织化学检测是目前临床评估乳腺癌细胞增殖的最常用方法。Ki-67免疫组化染色结果能将大部分G0期以外的细胞标记，因而也被称为细胞的增殖指数。Ki-67的阳性率越高，说明处于增殖细胞周期的比例越高，肿瘤生长速度越快；而G0期细胞自然就越少，组织分化越差。NCCN指南更新了Ki-67的意义，主要用于预测乳腺癌患者的预后、化疗或内分泌治疗的疗效，以及作为新辅助治疗(尤其新辅助内分泌治疗)前、中、后疗效监测的动态指标^[10]。目前，临床应用免疫组织化学技术仅能对Ki-67活检样本中的局部肿瘤组织进行半定量评估，难以反映肿瘤整体异质性，致使Ki-67定量评估的准确性受限。与之相比，磁共振功能成像可在术前提供肿瘤整体解剖结构与功能特征的全面信息^[11]。

本研究基于DCE-MR图像筛选7个最优影像组学特征，其中形状特征1个，基于拉普拉斯-高斯变换的图像纹理特征2个，基于小波变换的纹理特征4个，(其中灰度共生矩阵特征2个，灰度依赖矩阵特征1个，一阶特征1个)，一阶特征主要对原始数据进行处理、变换和组合。形状特征是用来描述物体、图形或区域外观和几何结构的特征。共生矩阵特征主要描述图像分析、纹理分类和图像方向等信息。灰度级大小区域矩阵特征描述像素值相邻且大小相同的区域，可反映肿瘤的异质性。相邻灰度差矩阵特征描述的是相邻像素间的灰度级别差值。本文筛选出的最优影像组学特征中包含1个形状特征，既往刘晓东^[12]等研究指出，肿瘤的形状差异性与Ki-67的表达有显著相关，这与本文研究结果吻合，虽然与之研究的序列有所不同，但形状特征在肿瘤内不同序列特征都与Ki-67有着显著关联，更能说明形状特征在一定程度上能反映肿瘤的生物异质性。另外最优影像组学特征中有4个纹理特征，汤卫霞等^[13]研究表明肿瘤同质性的纹理参数与病理结果有着密切相关，Ko等^[14]研究表明乳腺磁共振成像纹理分析与肿瘤病理异质性存在相关性，这些特征对肿瘤的诊断、治疗和研究具有重要的临床意义。

近些年来，影像组学技术在乳腺癌领域的应用取得显著的进展，为提高乳腺癌的诊断准确性、制定个体化治疗方案和预测

患者预后提供了新的方向，既往文献多采用传统机器学习来预测Ki-67的表达状态^[15-16]。但传统机器学习算法有其局限性，对某些影像组学特征解释能力较弱，数据的依赖性较强，影响其诊断效能。本次研究分别以5种常用的传统机器学习算法和深度学习CNN算法构建模型，6个模型中CNN模型预测乳腺癌表达Ki-67状态的AUC为0.832、准确度0.825、敏感度0.793、特异度0.909，为之最高，诊断效能最好。既往宋若晨等^[17]研究结果表明，使用深度学习模型相比于传统机器学习模型预测效能更好，与本研究结果一致。分析其原因，深度学习利用多层次的神经网络模型来学习数据和特征提取，能够有效地捕捉图像中的深层次特征。而DCE-MR提供乳腺组织血流和灌注情况的详细信息更加丰富，有助于深度学习特征提取，从而实现更加准确预测。

本研究的不足之处：(1)本研究数据来自单中心，缺乏外部中心验证，样本量不大，可能存在数据偏倚；(2)研究基于DCE-MR第三期提取特征，缺少其他期增强图像分析，后续将进行多期，多模态研究分析；(3)所有的图像经手动勾画，难免存在误差，后续将考虑半自动或者全自动勾画，减少其误差。

综上所述，基于CNN模型能较好术前预测Ki-67的表达状态，对乳腺癌患者预后评估和治疗决策提供重要的临床参考依据。

参考文献

[1] Sung H, Ferlay J, Siegel R L, et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. CA: A Cancer Journal for Clinicians, 2021, 71 (3): 209-249.

[2] Petrelli F, Viale G, Cabiddu M, et al. Prognostic value of different cut-off levels of Ki-67 in breast cancer: a systematic review and meta-analysis of 64,196 patients[J]. Breast Cancer Research and Treatment, 2015, 153 (3): 477-491.

[3] 明洁, 陈莹, 刘莹, 等. 基于DCE-MRI瘤内联合瘤周影像组学模型术前预测乳腺癌Ki-67表达状态的价值[J]. 磁共振成像, 2022, 13 (10): 132-137, 149.

[4] Zhang J, Huang Y, Chen J, et al. Potential of combination of DCE-MRI and DWI with serum CA125 and CA199 in evaluating effectiveness of neoadjuvant chemotherapy in breast cancer[J]. World Journal of Surgical Oncology, 2021, 19 (1): 284.

[5] 马烨, 李锋, 张双, 等. 动态增强磁共振成像在乳腺癌诊断中的临床价值及联合Her-2和Ki-67检测对其预后评估的价值研究[J]. 中国医学装备, 2022, 19 (3): 71-75.

[6] 廖建勇, 杜静波, 刘迎新, 等. 基于动态增强磁共振成像和扩散加权成像预测乳腺癌ki-67表达水平的可行性研究[J]. 中国CT和MRI杂志, 2023, 21 (9): 94-96.

[7] Zhu J, Liu Z, Gao W, et al. CotepRes-Net: An efficient U-Net based deep learning method of liver segmentation from computed tomography images[J]. Biomedical Signal Processing and Control, 2024, 88: 105660.

[8] Wong E Y, Chu T N, Ladi-Seyedian S. Genomics and artificial intelligence[J]. Urologic Clinics of North America, 2024, 51 (1): 27-33.

[9] 李明, 杨文涛. 2015年St. Gallen早期乳腺癌国际专家共识中病理相关问题的解读[J]. 中华病理学杂志, 2016, 45 (5): 293-296.

[10] 郭心怡, 吕青. 2023年《NCCN乳腺癌风险降低指南》解读[J]. 中国胸心血管外科临床杂志, 2023, 30 (06): 787-804.

[11] 刘祎, 文戈, 董天发, 等. 基于MRI影像组学预测宫颈癌Ki-67表达水平[J]. 放射学实践, 2023, 38 (11): 1436-1441.

[12] 刘晓东, 王新宇, 宁刚. MRI影像组学术前预测乳腺浸润性导管癌Ki-67表达[J]. 中国医学影像技术, 2022, 38 (2): 210-214.

[13] 汤卫霞, 盛美红, 龚沈初, 等. 乳腺MR图像纹理分析在乳腺癌中的研究进展[J]. 放射学实践, 2021, 36 (7): 930-933.

[14] Ko E S, Kim J H, Lim Y, et al. Assessment of invasive breast cancer heterogeneity using whole-tumor magnetic resonance imaging texture analysis: correlations with detailed pathological findings[J]. Medicine (Baltimore), 2016, 95 (3): e2453.

[15] Liang C, Cheng Z, Huang Y, et al. An MRI-based radiomics classifier for preoperative prediction of Ki-67 status in breast cancer[J]. Academic Radiology, 2018, 25 (9): 1111-1117.

[16] 韩剑剑, 马文俊, 马培旗, 等. 基于DCE-MRI影像组学特征联合ADC值预测乳腺癌Ki-67表达水平[J]. 磁共振成像, 2023, 14 (8): 63-67, 85.

[17] 宋若晨, 褚相乐, 黄勇华, 等. 基于颅脑T1WI对比增强图像构建卷积神经网络模型鉴别肺癌与乳腺癌脑转移[J]. 中国医学影像技术, 2023, 39 (7): 982-986.